

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-206875

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月3日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 M 1/02

識別記号

5 4 0

F I

A 6 1 M 1/02

5 4 0

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-135560

(22) 出願日 平成10年(1998) 5月18日

(31) 優先権主張番号 特願平9-320194

(32) 優先日 平 9 (1997) 11月20日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000135036

株式会社ニッショー

大阪府大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号

(72) 発明者 笹山 典久

大阪市北区本庄西 3 丁目 9 番 3 号 株式会

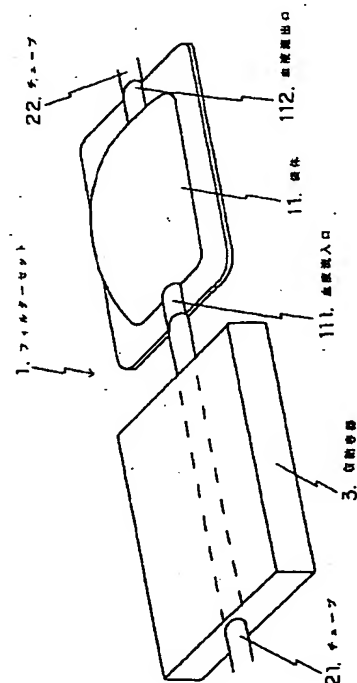
社ニッショー内

(54) 【発明の名称】 フィルターセットおよびこれを用いた血液成分回収方法

(57) 【要約】

【課題】 血液の中から所望の血液成分を効率よく回収するためのフィルターセットおよびこれを用いた血液成分回収方法を提供する。

【解決手段】 内部にフィルター材料 1 2 が充填された袋体 1 1 と、この袋体 1 1 の血液流入口 1 1 1 に接続されたチューブ 2 1 および血液流出口 1 1 2 に接続されたチューブ 2 2 と、袋体 1 1 を圧縮状態で収納する収納容器 3 とから構成されたフィルターセット 1 である。フィルターセット 1 を使用することにより血液成分を効率的に回収することができる。



## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 血液流入口および血液流出口を有し内部にフィルター材料が充填された可撓性シートからなる袋体と、該袋体を取り出し自在に収納し、その収納時には袋体を圧縮状態で収納する硬質の収納容器、とからなるフィルターセット。

【請求項 2】 収納容器が、開閉自在な蓋を有する請求項 1 記載のフィルターセット。

【請求項 3】 フィルター材料が繊維からなる請求項 1 または 2 記載のフィルターセット。

【請求項 4】 血液流入口および血液流出口を有し内部にフィルター材料が充填された可撓性シートからなる袋体を硬質の収納容器に収納し、前記袋体が前記収納容器により圧縮された状態で血液を通液させた後、前記袋体を前記収納容器から取り出し、前記袋体が膨張した状態で内部に洗浄液を通液させ、前記フィルター材料に付着した血液成分を洗浄し回収することを特徴とする血液成分回収方法。

【請求項 5】 フィルター材料が繊維からなる請求項 4 記載の血液成分回収方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、血液から所望の血液成分を回収するためのフィルターセットおよびこれを用いた血液成分回収方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 白血病等の造血器腫瘍および固形癌の化学療法の副作用として造血障害が知られており、この造血障害を治療するために、従来、骨髓移植療法や末梢血幹細胞移植療法が行われている。これらの治療法は、骨髓や末梢血に含まれる造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞を移植することにより、造血障害を回復させる方法である。さらに近年になって、臍帯血中にも造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞が含まれていることが分かり、臍帯血中の造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞を移植する治療法も期待されている。通常、これらの移植療法に用いられる血液は、採取してから移植するまでの間凍結保存される。ここで、凍結保存される血液に赤血球が混入していると、融解後に赤血球が溶血を起こし、それによる副作用が生じるので、凍結前に移植血液中の赤血球を除去することが必要になる。移植血液から赤血球を除去する方法として、赤血球と造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞由来の白血球との比重の差を利用した遠心分離法やフィルターを用いて造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞由来の白血球を捕捉した後洗浄液を通液し回収する方法が知られている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら遠心分離法は、分離した血液成分の界面を乱してはいけない等の熟練を要する方法であり、フィルターを用いた回収方法

は、造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞由来の白血球を高濃度で捕捉するために、フィルター材料の充填密度が高く、フィルター材料に付着した白血球を洗浄液で洗浄しようとしても剥離しにくく回収率が悪いという欠点があった。本発明は上記問題点を解決するためのもので、血液から所望の血液成分を効率よく回収するためのフィルターセットおよびこれを用いた血液成分回収方法を提供することを目的とする。

## 【0004】

10 【課題を解決するための手段】 本発明者は、上記目的を達成するために鋭意研究の結果、内部にフィルター材料が充填された可撓性シートからなる袋体と、この袋体を圧縮状態で収納する硬質の収納容器とを組み合わせる使用することにより、血液から所望の血液成分を効率よく回収できることを見出し、本発明に到達した。すなわち本発明は、血液流入口および血液流出口を有し内部にフィルター材料が充填された可撓性シートからなる袋体と、該袋体を収納し、その収納時には袋体を圧縮状態で収納する硬質の収納容器、とからなるフィルターセットである。硬質の収納容器としては、袋体を取り出し可能に袋体取り出し口が設けられた直方体形状の容器や、開閉自在な蓋を有するもの等を採用することができる。また本発明は、血液流入口および血液流出口を有し内部にフィルター材料が充填された可撓性シートからなる袋体を硬質の収納容器に収納し、前記袋体が前記収納容器により圧縮された状態で血液を通液させた後、前記袋体を前記収納容器から取り出し、前記袋体が膨張した状態で内部に洗浄液を通液させ、前記フィルター材料に付着した血液成分を洗浄し回収することを特徴とする血液成分回収方法である。ここで、フィルター材料は繊維であるのが好ましい。

## 【0005】

【発明の実施の形態】 本発明の実施例を図面に基づいて説明する。図 1 は本発明のフィルターセットの一実施例を示す斜視図であり、図 2 は図 1 に示すフィルターセットの縦断面図、図 3 は図 1 に示すフィルターセットにおいて収納容器に袋体が収納された状態を示す図である。また、図 4 は本発明のフィルターセットの他の実施例を示す斜視図であり、図 5 は本発明の回収方法の説明図である。図 1、図 2、図 3 に示すようにフィルターセット 1 は、内部にフィルター材料 12 が充填された袋体 11 と、この袋体 11 の血液流入口 111 に接続されたチューブ 21 および血液流出口 112 に接続されたチューブ 22 と、袋体 11 を圧縮状態で収納する硬質の収納容器 3 とから構成されている。

【0006】 袋体 11 は 2 枚の可撓性シートが縁部に沿って溶着され形成されたものである。この袋体 11 の材質としては、軟質ポリ塩化ビニル、エチレン-酢酸ビニル共重合体、スチレン-ブタジーン-スチレン共重合体、ポリウレタン、ポリアミド、ポリエステル、ポリエ

チレン、ポリプロピレン等が挙げられる。また溶着方法としては、熱溶着、高周波溶着、超音波溶着、溶剤溶着等が好ましい。袋体11内にはフィルター材料12が充填されており、このフィルター材料12は縁部に沿って袋体11の溶着部に固着されている。フィルター材料12は、血液中から所望の血液成分（主として白血球）を捕捉するためのもので、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリアミド等からなる合成繊維や綿等の天然繊維が好ましく採用される。ここで、繊維の繊維径は $25\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $10\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは $0.5\sim 3\mu\text{m}$ の繊維がよい。繊維径が $25\mu\text{m}$ を超えると、フィルターに捕捉される白血球の収率が低くなる傾向にあり、 $0.5\mu\text{m}$ 未満であれば単位面積当りの繊維間隙が小さくなり濾過抵抗が大きくなる傾向がある。また、繊維集合体の嵩密度は $0.05\sim 0.50\text{g}/\text{cm}^3$ 、好ましくは $0.08\sim 0.30\text{g}/\text{cm}^3$ 、更に好ましくは $0.10\sim 0.20\text{g}/\text{cm}^3$ である。嵩密度が $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ 未満であると、フィルターに捕捉される白血球の収率が低くなる傾向があり、嵩密度が $0.50\text{g}/\text{cm}^3$ を超えると、フィルターを通過する血液の流速が遅くなる傾向がある。さらに、フィルター材料12の充填量は、圧縮された状態で通常の白血球除去フィルターが有する程度の捕捉率が得られる量であればよい。尚、このフィルター材料12は、二種類以上で構成されていてもよく、異なる物質やメッシュサイズのもので積層された構成であってもよい。フィルターが多層の繊維集合体からなる場合には、少なくとも1層は繊維直径が $25\mu\text{m}$ 以下、嵩密度が $0.05\sim 0.50\text{g}/\text{cm}^3$ の繊維集合体である。多層構造は2層～6層であり、血液流入口に近い層には繊維直径および嵩密度が大きい繊維集合体、血液流出口に近い層には繊維直径および嵩密度が小さい繊維集合体が配置されるのが、球径の大きい白血球から順番に捕捉されて好ましい。例えば、フィルターが第1層が繊維直径 $10\mu\text{m}$ 、嵩密度が $0.23\text{g}/\text{cm}^3$ の繊維集合体、第2層が繊維直径 $3.5\mu\text{m}$ 、嵩密度が $0.11\text{g}/\text{cm}^3$ の繊維集合体、第3層が繊維直径 $1.8\mu\text{m}$ 、嵩密度が $0.12\text{g}/\text{cm}^3$ の繊維集合体からなる多層の繊維集合体の場合、第1層には血液中の大きい径の物質、第2層には単球、顆粒球、第3層にはリンパ球が捕捉される。また、フィルター材料12は縁部に沿って袋体11の溶着部に固着される構造に限定されず、例えば特開平7-67952号公報に示されているような、釣鐘状に形成され、下部から側部に亘って周縁部が溶着により密封されるとともに、上部は開口され上部の端部が袋体と溶着されるような構造でもよい。

【0007】そして袋体11には、血液流入口111と血液流出口112がフィルター材料12に関して反対側に配置されており、血液流入口111から流入した血液はフィルター材料12を通過して血液流出口112から

流出するようになっている。同様に、血液流入口111または血液流出口112から流入した洗浄液は、フィルター材料12を通過して血液流出口112または血液流入口111から流出するようになっている。フィルター材料12が充填された可撓性シートからなる袋体11は膨張圧縮自在であり、フィルター材料12の繊維間の間隙が可変となっていることから、血液の通液時には繊維間の間隙を小さくするとともに、洗浄液の通液時には繊維間の間隙を大きくすることができる。ここで、洗浄液はフィルター材料12に付着した血液成分を洗い流し回収するためのもので、生理食塩水、ハンクス液、ダルベッコリン酸塩緩衝液、デキストラン等、あるいはこれらにヒト血清アルブミンや抗凝固剤を添加したもの等が好ましい。

【0008】血液流入口111にはチューブ21が接続され、血液流出口112にはチューブ22が接続されている。この接続方法としては、溶着、接着、コネクターによる接続等が挙げられる。そして、コネクターによる接続の場合、通常は最初から袋体にチューブが接続されているが、使用時に袋体とチューブを無菌的に接続してもよい。尚、本発明のフィルターセットは、通常、袋体11にチューブ21、22の一端が接続され、さらにチューブ21、22の他端に血液バッグ（図示しない）が接続された構成で採用されるが、チューブ21、22が接続されずにシリンジ等を血液流入口111および血液流出口112に接続できるようにして使用してもよい。

【0009】収納容器3は、袋体11を圧縮状態で収納できるように硬質材料で成形され、袋体11を取り出し可能に袋体取り出し口31が設けられた直方体形状の容器であり、血液流入口111側に接続されたチューブ21上に長手方向スライド自在に取り付けられている。この材質としては、ポリカーボネート、ポリスチレン、硬質ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン等の合成樹脂、あるいは金属が挙げられる。また、収納容器3は、通常の白血球除去フィルターが有する程度の捕捉率を得られるように袋体11を圧縮できる大きさであるのが好ましい。ただし、本発明における収納容器3は、袋体11が所望の血液成分を捕捉できるように袋体11を圧縮状態で収納し、フィルター材料12に捕捉された血液成分を効率よく回収できるように袋体11から取り外せるものであればよく、図1、図2、図3に示す形状に限定されない。

【0010】本発明のフィルターセットは図4に示すような構成にすることもできる。図4では収納容器4は開閉自在な蓋部41を有しており、蓋部41を閉じることにより収納された袋体11が圧縮されるようになっている。収納容器4には袋体11に接続されたチューブをはめこむ溝43および蓋部41を閉じるための係合手段が設けられており、係合手段としては、蓋部41を閉じたときに圧縮された袋体11の反発力により係合が外れな

いものが採用される。例えば、蓋部41に設けられたアーム411と、このアーム411に係合し容器本体42に設けられた突起421からなる係合手段などである。この実施例では、袋体11に直接操作を加える必要がなく、収納容器4の蓋部41を開けるだけでよいので、袋体11を破損する危険性がなく、より敏速に袋体11の圧縮を解除することができるという利点を有している。

【0011】図1に示すフィルターセット1を用いて、臍帯血中から造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞由来の白血球を回収する方法を説明する。まず、袋体11を収納容器3内に収納し、袋体11が圧縮された状態で血液流入口111から血液流出口112へ臍帯血を通過させる。この時、フィルター材料12は圧縮され、その繊維間の間隙が小さくなっているため、造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞由来の白血球を確実に捕捉することができる。次に、袋体11を収納容器3から取り出し、洗浄液を血液流出口112から血液流入口111へ通過させる。この時、フィルター材料12の圧縮が解除され、その繊維間の間隙が大きくなっているため、フィルター材料12に付着した造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞由来の白血球は剥離し易く、洗浄液で容易に洗い流し回収することができる。また、繊維間の間隙が大きくなっていることにより、洗浄液が通過し易く通液に要する時間の短縮にもなる。ここで、洗浄液は血液流入口111から流入させても血液流出口112から流入させてもよい。さらに、造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞由来の白血球を含む洗浄液は、一旦容器に回収された後、遠心分離あるいは再びフィルターを通過させること等により分離されて、造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞が回収される。ここで使用されるフィルターは、顆粒球、単球を捕捉するが造血幹細胞及び／又は造血前駆細胞は通過させるものが好ましい。

【0012】〔実験例1〕図1のフィルターセット1を使用する。袋体11に充填されるフィルター材料12は、ポリエチレンテレフタレート繊維を用いた3層構造の不織布（濾過面積 $12.6\text{ cm}^2$ ）からなっている。袋体11が収納容器3に収納された状態の3層の構成は、上層の第1層が繊維直径 $10\text{ }\mu\text{m}$ 、嵩密度が $0.23\text{ g/cm}^3$ の不織布、中間層の第2層が繊維直径 $3.5\text{ }\mu\text{m}$ 、嵩密度が $0.09\text{ g/cm}^3$ の不織布、下層の第3層が繊維直径 $1.8\text{ }\mu\text{m}$ 、嵩密度が $0.12\text{ g/cm}^3$ の不織布からなる。その体積比は $5:2:27$ で、全体の厚さは $7.4\text{ mm}$ であった。図3のように袋体11を収納容器3に収納して圧縮した状態で抗凝固剤としてACD液を含有した牛血 $100\text{ ml}$ を $5\text{ ml/分}$ の流速で流して袋体11内部に白血球を捕捉し、赤血球は袋体11を通過して赤血球回収バッグ53に收容された。赤血球回収バッグ53に回収された赤血球の回収率は $92\%$ 、血小板の回収率は $15\%$ であった。次いで、三方活栓56を閉じてから図1のように収納容器3を取

り外し袋体11の圧縮状態を解除した。その後、デキストランを袋体11内に充填させて繊維間隙を広げてから、デキストラン $150\text{ ml}$ を $15\text{ ml/分}$ の流速で流し、白血球收容バッグ54に收容した。袋体11を収納容器3から取り出したことによるフィルター材料12の拡大率と白血球收容バッグ54に收容された白血球の回収率を表1に示す。なお、容積の拡大率は、収納容器3に袋体11を収納して袋体11内部のフィルター材料12を圧縮した状態での袋体11の内容積に対する、収納容器3を取り外し袋体11内部のフィルター材料12の圧縮を解除した状態での袋体11の内容積の比である。また、白血球の回収率は、血液バッグ51内に收容されていた血液中の白血球数に対する白血球收容バッグ54に收容されたデキストラン中の白血球数の比である。

【0013】〔実験例2〕図1に示すフィルターセット1を使用する。繊維直径 $10\text{ }\mu\text{m}$ の不織布と繊維直径 $1.83\text{ }\mu\text{m}$ の不織布とを2-ヒドロキシエチルメタクリレートとジエチルアミノエチルメタクリレートの共重合体の $0.25\%$ エタノール溶液に浸せきした後、第1層の繊維直径 $10\text{ }\mu\text{m}$ 、嵩密度が $0.32\text{ g/cm}^3$ の不織布を上層、第2層の繊維直径 $1.83\text{ }\mu\text{m}$ 、嵩密度が $0.12\text{ g/cm}^3$ の不織布を下層の2層積層構造にしたフィルター材料12が収納された袋体11（濾過面積 $12.6\text{ cm}^2$ ）を作製した。（体積比 $7.2:7:27.3$ ）収納容器3に袋体11を収納し、抗凝固剤としてヘパリン液を用いた臍帯血 $50\text{ ml}$ を $5\text{ ml/分}$ の流速で通液し袋体11内部のフィルター材料12に造血幹細胞および／又は造血前駆細胞由来の白血球を捕捉した。また、赤血球、血小板は袋体11を通過して赤血球回収バッグ53に收容された。赤血球回収バッグ53に回収された赤血球の回収率は $85\%$ 、血小板の回収率は $81\%$ であった。次いで、三方活栓56を閉じてから収納容器3を取り外し袋体11の圧縮を解除した後、デキストランを袋体11に通液し、造血幹細胞および／又は造血前駆細胞由来の白血球を白血球回収バッグ54に收容した。実施例1同様、袋体11の容積拡大率と、白血球收容バッグ54に收容された白血球の回収率を表1に示す。

【0014】〔実験例3〕図4のフィルターセット10（袋体11とフィルター材料12は実験例1と同一）を用いて、実験例1と同様の実験を行った。蓋部41を開けたことによる袋体11の容積の拡大率と白血球收容バッグ54に收容された白血球の回収率を表1に示す。なお、容積の拡大率は、収納容器4の蓋部41を閉じて袋体11内部のフィルター材料12を圧縮した状態での袋体11の内容積に対する、蓋部41を開けてフィルター材料12の圧縮を解除した状態での袋体11の内容積の比である。また、白血球の回収率は、血液バッグ51内に收容されていた血液中の白血球数に対する白血球收容バッグ54に收容されたデキストラン中の白血球数の比

である。

【0015】〔実験例4〕図4に示すフィルターセット10（袋体11とフィルター材料12は実験例2と同一）を用いて、実験例2と同様の実験を行った。蓋部41を開けたことによる袋体11の拡大率と、白血球収容バッグ54に収容された白血球の回収率を表1に示す。

【0016】

【表1】

	容積拡大率（倍）	白血球回収率（%）
実施例1	1.00	42.6
	1.51	78.2
実施例2	1.00	41.5
	1.46	76.5
実施例3	1.00	49.6
	1.48	83.2
実施例4	1.00	41.5
	1.51	80.6

【0017】

【発明の効果】以上述べてきたことから明らかなように、本発明のフィルターセットにより、フィルター材料に付着した血液成分を効率よく回収することができる。また、洗浄液の通液に要する時間を短縮することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のフィルターセットの一実施例を示す斜視図である。

\* 【図2】図1に示すフィルターセットの縦断面図である。

【図3】図1に示すフィルターセットに袋体を収納した状態を示す。

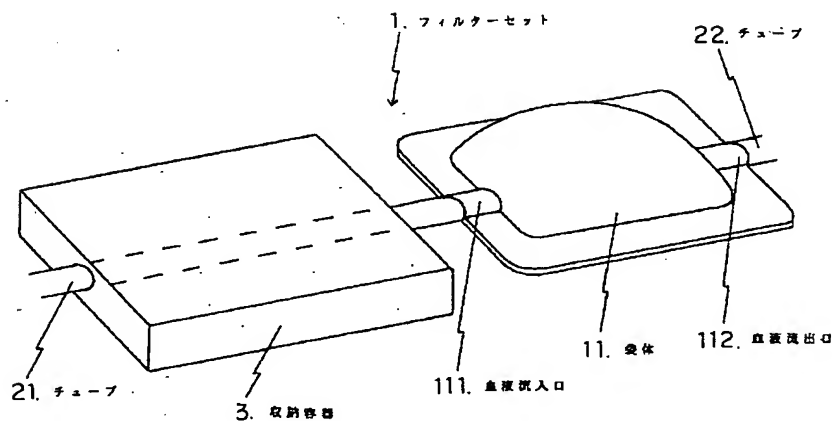
【図4】本発明のフィルターセットの他の実施例を示す斜視図である。

【図5】本発明器具を使用して白血球を採取する説明図である。

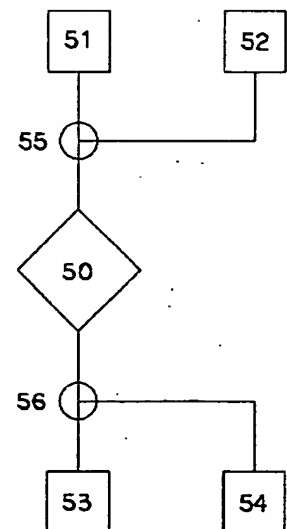
【符号の説明】

- 10 1、10 フィルターセット  
 11 袋体  
 12 フィルター材料  
 111 血液流入口  
 112 血液流出口  
 21、22 チューブ  
 3、4 収納容器  
 31 袋体取り出し口  
 41 蓋部  
 411 アーム  
 42 容器本体  
 421 突起  
 43 溝  
 50 血液成分採取器具  
 51 血液バッグ  
 52 洗浄液バッグ  
 53 赤血球回収バッグ  
 54 白血球収容バッグ  
 \* 55、56 三方活栓

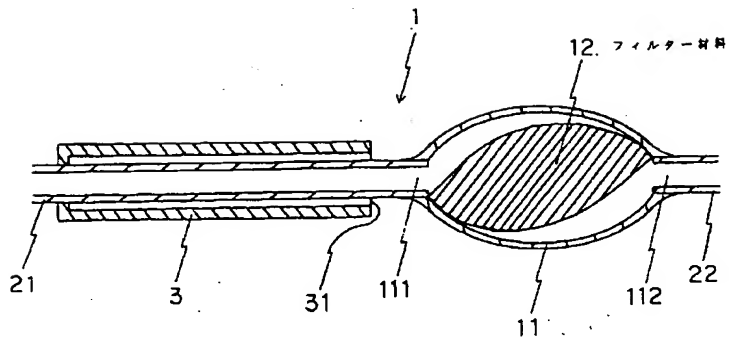
【図1】



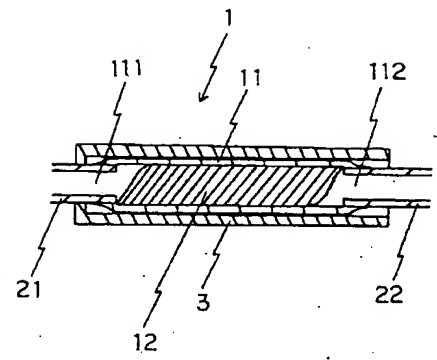
【図5】



【図2】



【図3】



【図4】

